



Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.²

¹ ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Роль висцеральной гиперчувствительности в развитии синдрома раздраженного кишечника

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(2):104-108. doi: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132617

Резюме. В статье рассматриваются вопросы патогенеза синдрома раздраженного кишечника. Детально рассмотрен один из ключевых патогенетических факторов — висцеральная гиперчувствительность. Показаны исторические аспекты изучения, формы и способы оценки висцеральной гиперчувствительности. Проанализированы вопросы взаимоотношения висцеральной гиперчувствительности и других факторов патогенеза синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника; патогенез; висцеральная гиперчувствительность

Синдром раздраженного кишечника (СРК), как известно, является одной из самых частых патологий органов пищеварения. По эпидемиологическим данным, распространенность данного заболевания составляет 10–15 % взрослого населения экономически развитых стран.

Ключевой симптом СРК — боль в кишечнике. Часто беспокоят вздутие, распирание в животе. У большинства пациентов с СРК имеет место нарушение стула в виде запора или диареи или их чередования. Неприятной особенностью СРК является длительное рецидивирующее течение. Болезнь может беспокоить пациента многие годы, и через некоторое время после проведенного успешного лечения симптомы могут появиться вновь.

В настоящее время принципы лечения СРК, заложенные в международных руководствах, предусматривают в первую очередь симптоматическое лечение, направленное на устранение или ослабление боли, метеоризма, запора, диареи. В результате эффективность такой терапии может быть частичной или временной. Четких рекомендаций по патогенетическому лечению СРК, основанных на принципах доказательной медицины, в настоящее время недостаточно. Безусловно, важным является дальнейшее изучение патогенетических факторов развития СРК, поскольку их эффективная коррекция способна существенно улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Каковы же причины этого распространенного заболевания? В настоящее время продолжается активный поиск и изучение этих причин. Традиционно психосоматический компонент рассматривается как важный фактор развития СРК. На самом деле у значительной части пациентов прослеживается четкая связь между появлением или усилением кишечных симптомов и стрессовыми факторами, тревожными и депрессивными явлениями. Однако данная связь прослеживается далеко не у всех пациентов. Примерно у 10 % больных с диарейной формой СРК отмечают начало болезни после перенесенной острой кишечной инфекции. Все больше доказательств появляется относительно взаимосвязи СРК и нарушения микрофлоры кишечника. Имеются убедительные данные о наличии воспалительных изменений в кишечной стенке с вовлечением в процесс тучных клеток у больных с СРК. Рассматривается повышенная проницаемость кишечной стенки как еще один фактор развития СРК. Традиционно длительное время изучается нарушение серотониновой регуляции при СРК.

Но следует заметить, что, несмотря на многообразие различных факторов, способных вызывать и поддерживать СРК, механизм реализации нарушений, приводящих к появлению симптомов этого заболевания, можно показать в двух ключевых позициях: мо-

торных нарушениях кишечника и висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ).

Среди моторных нарушений при СРК в первую очередь следует выделить спастическую дискинезию кишечника. Спазмы кишечника способны вызывать не только болевой синдром, но и ощущения вздутия и распирания кишечника. Диарея при СРК может вызываться спазмами кишечника с последующей гиперперистальтикой. Запор при СРК также часто обусловлен спазмами левых отделов кишечника с ухудшением нормального движения каловых масс.

Особый интерес вызывает висцеральная гиперчувствительность. Что означает данный термин? Как известно, при отсутствии патологических изменений обычное растяжение или сокращение полого органа не ощущается человеком. Нарушенная чувствительность в ответ на нормальные физиологические стимулы рассматривается как ВГЧ [1]. При наличии ВГЧ у пациентов с СРК отмечается усиленная перцепция (ощущение, восприятие) в ответ на механические воздействия на кишечник, что больным воспринимается как боль или дискомфорт в животе [2]. По имеющимся данным, ВГЧ встречается у 33–90 % больных с СРК (в среднем — у 60 %) [3]. Понятно, что в случае присутствия ВГЧ у пациентов с СРК самочувствие пациентов и, соответственно, качество жизни хуже, чем в случае ее отсутствия.

В одном из исследований при оценивании перцепции в нисходящей кишке было выявлено отсутствие разницы в пороге кишечного растяжения между диарейной и запорной формами СРК [4].

В самом явлении ВГЧ можно выделить два компонента: гипералгезию и аллодинию. Гипералгезия — это состояние, при котором импульсы, которые могут вызвать в обычных условиях боль, воспринимаются как более интенсивная боль. Аллодиния — это состояние, при котором боль отмечается из-за импульсов, не способных в обычных условиях вызывать болевые ощущения [1]. Таким образом, у больных с СРК при ВГЧ отмечается сниженный порог восприятия импульсов из кишечника. Ранее при изучении ВГЧ считали, что повышенная перцепция при СРК преимущественно локализуется в сигмовидной и прямой кишке. Однако дальнейшие исследования показали, что ВГЧ может наблюдаться по всему кишечнику и в более проксимальных отделах гастроинтестинального тракта. Подобные проявления ВГЧ также могут отмечаться и со стороны желудка, что наблюдается при функциональной диспепсии [1].

Исторически важную роль в понимании ВГЧ сыграло исследование J. Ritchie, опубликованное в журнале *Gut* в 1973 году. В этом исследовании 67 пациентам с СРК и 16 лицам контрольной группы через сигмоскоп на глубину 35 см вводился баллон с накачиваемым воздухом. При раздувании 60 мл воздуха боль ощущали 55 % пациентов с СРК и 6 % лиц контрольной группы. Таким образом, пониженный порог восприятия боли наблюдался при наличии СРК почти в 10 раз чаще, чем при ее отсутствии [5].

Традиционно ВГЧ воспринималась взаимосвязанной с психоэмоциональными нарушениями. Действительно, немалый процент больных с СРК и ВГЧ составляют пациенты с признаками тревоги или депрессии. В этом случае ВГЧ рассматривается как нарушение рецепции периферической нервной системы, взаимодействия «кишечник — мозг», восприятия боли на уровне центральной нервной системы [1]. В связи с этим препараты антитревожного, антидепрессивного действия давно рассматриваются как возможность эффективного воздействия на явления ВГЧ. Отмечено, что некоторые регионы головного мозга могут играть важную роль для генерирования боли и связанных с болью эмоций у людей, к таким относится *anterior cingulate cortex*. У пациентов с СРК отмечена повышенная активность данной области при растяжении прямой кишки по сравнению со здоровыми людьми [4].

Однако дальнейшие исследования показали, что ВГЧ встречается не только у психосоматических пациентов. Существует ряд других причин, вызывающих ВГЧ при СРК.

При минимальных воспалительных изменениях в слизистой кишечника накопление воспалительных медиаторов способно вызвать стимуляцию нервных окончаний сенсорных афферентных нервов кишечника. Данная концепция объясняет появление симптомов СРК и признаков ВГЧ после перенесенной кишечной инфекции (так называемый постинфекционный СРК) [1]. Наблюдается повышенная концентрация тучных клеток в слизистой кишечника в непосредственной близости от нервных окончаний энтеральных нервов, что может обуславливать вклад минимальных воспалительных изменений при СРК в развитие ВГЧ [6]. В этой связи изучается воздействие некоторых существующих медикаментов на развитие ВГЧ — противовоспалительных (5-аминосалициловой кислоты), некоторых антигистаминных средств (эбастин, фексофенадин) [7]. Однако в настоящее время нет данных, позволяющих уверенно говорить о необходимости включения этих групп препаратов в лечение СРК. Требуются новые уточняющие исследования.

Рассматривается роль различных биологически активных веществ, различных рецепторов в вопросах, связанных с ВГЧ. Серотонин (5-НТ) — важный нейротрансмиттер, обуславливающий обоюдную коммуникацию между головным мозгом и кишечником [8]. Это вещество преимущественно вырабатывается энтерохромаффинными клетками слизистой кишечника. Некоторые препараты (аллосетрон, тегасерод и др.), влияющие на 5-НТ серотониновые рецепторы, помимо воздействия на моторику кишечника, также уменьшали явления ВГЧ. Однако некоторые негативные стороны этих препаратов не позволили их широкое применение в лечении СРК.

Тахикинины (нейрокинины А и В, субстанция Р), опиоидные (δ -, μ -, κ -рецепторы), адренергические, глутаматные рецепторы, эстрогены, протеаз-активированные рецепторы рассматриваются сегодня в плане их вклада в развитие ВГЧ и возможность соответствующего

ющей коррекции [1]. Было показано, что кишечный эпителий при СРК способен продуцировать активную протеазу трипсин-3, которая способна посылать сигналы энтеральным нейронам и индуцировать висцеральную гиперчувствительность [9].

Препараты, влияющие на тучные клетки кишечника, возможно, также способны уменьшать ВГЧ. Это было выявлено в небольших исследованиях относительно таких препаратов, как кетотифен и кромогликат натрия [7, 10]. Таким образом, это косвенно подтверждает взаимосвязь между активацией тучных клеток кишечника и ВГЧ.

В октябре 2017 г. была опубликована работа японских исследователей, которые оценили возможный эффект применения статинов в экспериментальной модели СРК у крыс. Оценивался висцеромоторный ответ, индуцированный баллонным растяжением кишечника, до и после подкожного введения крысам ловастатина. Авторами исследования был сделан вывод, что ловастатин ингибирует аллодинию и повышенную проницаемость кишечника у крыс, вызванную липополисахаридами или стрессом. Безусловно, нужны новые исследования, уточняющие эффекты статинотерапии на течение СРК [11].

Некоторыми исследователями подтверждается роль кортикотропин-рилизинг-гормона в развитии ВГЧ при СРК. Антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона в экспериментальных и клинических исследованиях значительно уменьшали степень абдоминальной боли при СРК [4]. Рассматривается вопрос возможных механизмов влияния кортикотропин-рилизинг-гормона на эпителий кишечника. В исследовании Н. Yue et al., опубликованном в 2017 году, выявлено, что кортикотропин-рилизинг-гормон может повышать проницаемость кишечного эпителия путем влияния цитокератина-8, что приводит к ремоделированию актина кишечного эпителия и снижению экспрессии белка ZO-1, обеспечивающему плотные контакты между кишечными эпителиоцитами [12].

Безусловно, внимание исследователей приковано к вопросам генетической предрасположенности. В одном из исследований было показано, что у пациентов с СРК достоверно чаще, чем у здоровых лиц, отмечаются SCN5A-мутации, что приводит к нарушениям в натриевых каналах с соответствующим нарушением механочувствительной функции [13].



Рисунок 1 — Патогенетические аспекты СРК

Интересным является исследование, опубликованное в 2017 г., в котором изучалось влияние FODMAP-диеты на ВГЧ у крыс. FODMAP-диета включает в себя ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы и, по данным различных исследований, усиливает симптомы СРК. В данном исследовании крысы получали питание, богатое FODMAP. В результате было отмечено увеличение количества грамотрицательных бактерий, повышение липополисахаридов в кале, воспаление кишечной стенки, нарушение барьерной функции и ВГЧ. Данные изменения предупреждались применением антибиотиков и регрессировали на фоне бедной FODMAP диеты. Таким образом, все эти процессы (характер питания, кишечная микробиота, интестинальный барьер, воспаление и ВГЧ) очень взаимосвязаны [14].

Особо интересными и важными являются взаимоотношения между ВГЧ и микрофлорой кишечника. В последнее десятилетие получено много доказательств взаимосвязи между СРК и нарушением кишечной флоры. Кишечная микрофлора может оказывать прямое действие посредством бактериальных метаболитов на чувствительные нервные окончания слизистой кишечника или не прямое действие на интестинальный кишечный барьер, иммунную активность слизистой и нейронную сенситизацию [15].

Многочисленные исследования показали благоприятное влияние пробиотиков на устранение или уменьшение симптомов СРК. Выясняется, что полезная кишечная микрофлора способна уменьшать и явления ВГЧ. Некоторые исследования показали, что пробиотики способны уменьшить явления повышенной кишечной проницаемости, которая способствует ВГЧ. Пробиотики благотворно влияют на ключевые протеины (окклюдин, клаудин, ZO-протеин), регулирующие межклеточные контакты в кишечнике [16].

Так, в исследовании было показано, что пробиотик *Escherichia coli* strain Nissle 1917 может уменьшить висцеральную боль при СРК за счет наличия в своем составе особого липопептида C12AsnGABAОН, способного проникать через эпителиальный барьер и ингибировать ноцицептивную активность в сенсорных нейронах через GABAB-рецепторы [17]. В другом недавнем исследовании было показано, что фунгальный дисбиоз также провоцирует развитие СРК и ВГЧ [18]. В экспериментальном исследовании при постинфекционном СРК был оценен кишечный невсасывающийся антибиотик рифаксимин. Выявлено, что рифаксимин уменьшает экспрессию интерлейкинов-12 и -17 и усиливает экспрессию окклюдина. Это ослабляет висцеральную гиперчувствительность, восстанавливает интестинальный барьер и ингибирует воспаление легкой степени в толстом и тонком кишечнике [19].

На экспериментальных моделях у крыс было показано, что чувствительность к кишечному растяжению при СРК может передаваться через кишечную микрофлору за счет специфических бактериальных метаболитов [20].

Общая положительная роль пробиотиков при СРК не вызывает сомнения. В настоящее время ведутся активные поиски ответов на вопросы: какие штаммы

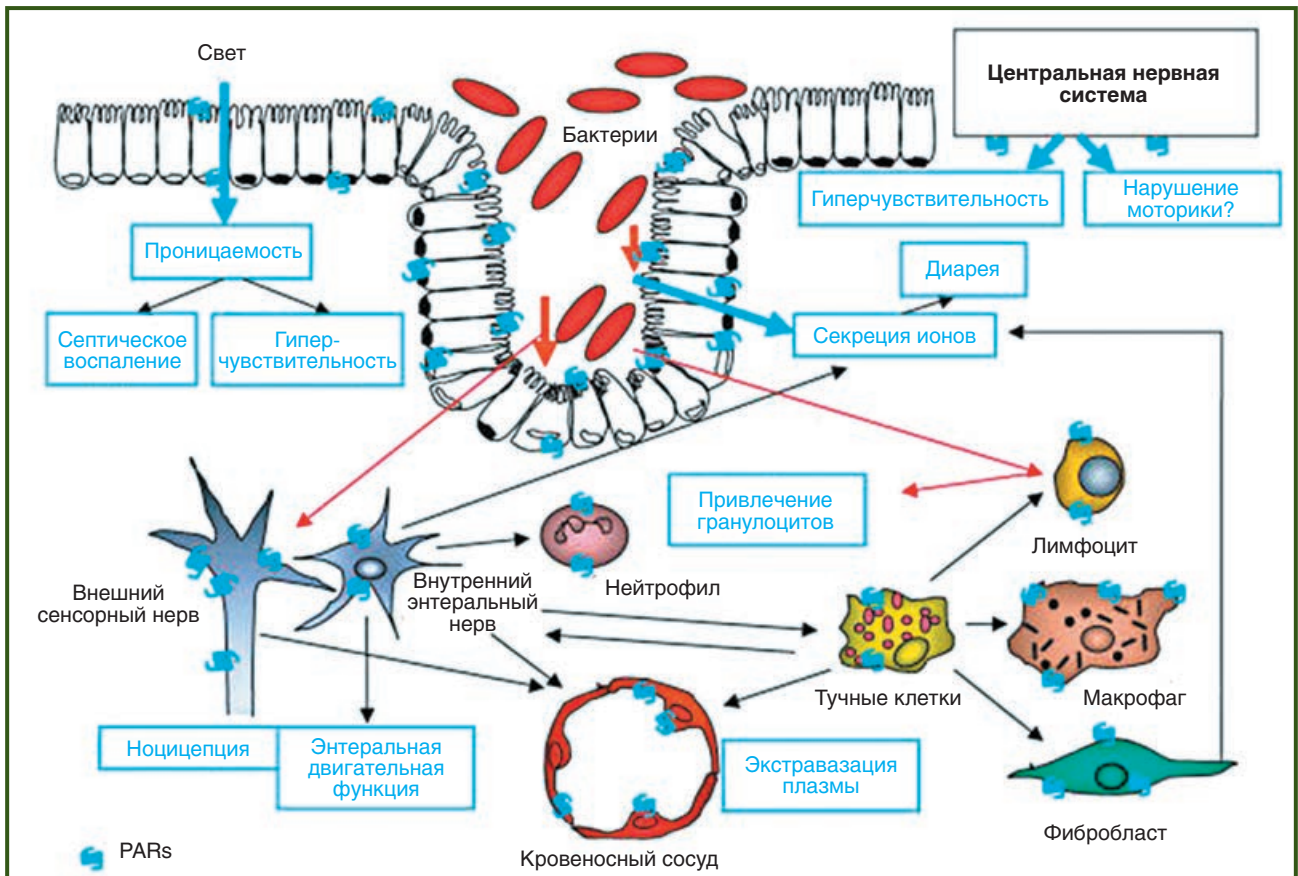


Рисунок 2 — Взаимоотношения между различными факторами развития СРК (Vergnolle N., 2004)

полезной флоры являются более предпочтительными; какие должны быть дозы; какие должны быть сроки такого лечения [21].

Таким образом, ВГЧ, являясь фактором патогенеза СРК, имеет тесные взаимосвязи с другими факторами развития данного заболевания: психоэмоциональные нарушения, отклонения кишечной микрофлоры, минимальное воспаление, нарушение проницаемости кишечного эпителия и другие (рис. 1). Схематически это отражено на рис. 2, представленном в работе N. Vergnolle [24].

Наиболее эффективным способом оценки ВГЧ кишечника является использование процедуры ректального баростата. При сравнении групп пациентов с повышенной и нормальной висцеральной чувствительностью кишечника по данным баростата в исследовании было установлено, что ВГЧ достоверно выше у более молодых пациентов по сравнению с более старшими [22]. Для лучшей стандартизации процедуры ректального баростата в 2012 г. было проведено исследование, которое оценивало порог ВГЧ с учетом использования визуальной аналоговой шкалы. Порог ВГЧ был установлен на уровне 26 мм рт.ст. [23].

В одном из исследований 2017 г. были изучены лабораторные маркеры для определения ВГЧ (кальпротектин, бета-дефенсин 2, хромогранин А, короткоцепочечные жирные кислоты, серотонин, 5-гидроксипиридоксусная кислота). Предполагалось, что они могут помочь диагностировать ВГЧ при СРК. Однако

не получено достоверной разницы между группой с ВГЧ и без ВГЧ (по данным баростата) [3]. Пока не удалось найти эффективные лабораторные маркеры наличия и степени выраженности ВГЧ у больных с СРК.

Подытоживая, следует сказать, что, безусловно, вопрос ВГЧ очень остро стоит при изучении СРК, учитывая тот факт, что наличие ВГЧ усугубляет симптоматику данного заболевания. Понятно, что успешная коррекция ВГЧ может существенно улучшить эффективность лечения СРК. Многие патогенетические факторы развития ВГЧ уже известны исследователям проблемы СРК. И в настоящее время идут активные поиски лечебной коррекции данных факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Oct 30;22(4):558-574. doi: 10.5056/jnm16001.
2. Bouin M, Meunier P, Riberdy-Poitras M, Poitras P. Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders: a gastrointestinal-specific defect or a general systemic condition? *Dig Dis Sci.* 2001 Nov;46(11):2542-8. doi: 10.1023/A:1012356827026.

3. Mujagic Z, Jonkers DMAE, Ludidi S, et al. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Dec;29(12). doi: 10.1111/nmo.13137.
4. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;26 Suppl 3:119-21. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x.
5. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut.* 1973 Feb;14(2):125-32.
6. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):26-37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
7. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2010 Sep;59(9):1213-21. doi: 10.1136/gut.2010.213108.
8. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol.* 2014 Jul;18(7):613-21. doi: 10.1007/s10151-013-1106-8.
9. Rolland-Fourcade C, Denadai-Souza A, Cirillo C, et al. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2017 Oct;66(10):1767-1778. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312094.
10. Lobo B, Vicario M, Martinez C, et al. Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5 Suppl 1):S499-S500. doi: 10.1016/S0016-5085(11)62067-2.
11. Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Lovastatin inhibits visceral allodynia and increased colonic permeability induced by lipopolysaccharide or repeated water avoidance stress in rats. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 5;818:228-234. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.056.
12. Yue H, Bin L, Chaoying C, Meng Z, Meng L, Xi W. Potential Regulatory Effects of Corticotropin-Releasing Factor on Tight Junction-Related Intestinal Epithelial Permeability are Partially Mediated by CK8 Upregulation. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):1161-1173. doi: 10.1159/000485420.
13. Strega PR, Mazzone A, Bernard CE et al. Irritable bowel syndrome (IBS) patients have SCN5A channelopathies that lead to decreased Nav1.5 current and mechanosensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Apr 1;314(4):G494-G503. doi: 10.1152/ajpgi.00016.2017.
14. Zhou SY, Gilliland M 3rd, Wu X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *J Clin Invest.* 2018 Jan 2;128(1):267-280. doi: 10.1172/JCI92390.
15. Theodorou V, Belgnaoui AA, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2014 May-Jun;5(3):430-6. doi: 10.4161/gmic.29796.
16. Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 14;20(22):6832-43. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6832.
17. Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun.* 2017 Nov 3;8(1):1314. doi: 10.1038/s41467-017-01403-9.
18. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology.* 2017 Oct;153(4):1026-1039. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.004.
19. Jin Y, Ren X, Li G, et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;33(2):443-452. doi: 10.1111/jgh.13841.
20. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Apr;25(4):e272-82. doi: 10.1111/nmo.12103.
21. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325-32. doi: 10.1136/gut.2008.167270.
22. Ludidi S, Mujagic Z, Jonkers D, et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Aug;26(8):1104-11. doi: 10.1111/nmo.12365.
23. Ludidi S, Conchillo JM, Keszthelyi D, et al. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: defining the optimal cutoff. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Aug;24(8):729-33, e345-6. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01926.x.
24. Vergnolle N. Modulation of visceral pain and inflammation by protease-activated receptors. *Br J Pharmacol.* 2004 Apr;141(8):1264-74. doi: 10.1038/sj.bjp.0705750.

Получено 25.03.2018 ■

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.²¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна**Роль вісцеральної гіперчутливості в розвитку синдрому подразненого кишечника**

Резюме. У статті розглядаються питання патогенеза синдрому подразненого кишечника. Детально розглянуто один з ключових патогенетичних факторів — вісцеральну гіперчутливість. Показані історичні аспекти вивчення, форми та способи оцінки вісцеральної гіперчутливості. Проаналізо-

вані питання взаємовідносин вісцеральної гіперчутливості та інших факторів патогенезу синдрому подразненого кишечника.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; патогенез; вісцеральна гіперчутливість

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak²¹State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine²State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine**Role of visceral hypersensitivity in the development of irritable bowel syndrome**

Abstract. The article presents the aspects of pathogenesis of irritable bowel syndrome. One of the crucial pathogenetic factors — visceral hypersensitivity was considered in detail. There were shown the historical aspects of studying, forms and ways for evaluating visceral hy-

persensitivity. The correlation between visceral hypersensitivity and other factors of irritable bowel syndrome pathogenesis was analyzed.

Keywords: irritable bowel syndrome; pathogenesis; visceral hypersensitivity